UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1948-1949 — N° 72

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'HISTOPATHOLOGIE DE L'ANAPHYLAXIE LOCALE.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU MÉCANISME DE PRODUCTION DE L'ÉOSINOPHILIE TISSULAIRE

Travail effectué au Laboratoire de Zoologie et Parasitologie
(Professeur R. SIGALAS)
et au Laboratoire d'Anatomie Générale et Histologie
(Professeur G. DUBREUIL)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 29 Avril 1949

PAR

Charles-Albert-Louis BARTHE

DIPLÔMÉ DE MÉDECINE DU TRAVAIL
DIPLÔMÉ DE MÉDECINE COLONIALE
DIPLÔMÉ D'HYGIÈNE
DIPLÔMÉ DE MÉDECINE AÉRONAUTIQUE
BREVETÉ DE LA MARINE MARCHANDE
DIPLÔMÉ D'ÉTUDES SUPÉRIEURES MÉDICALES D'ÉDUCATION PHYSIQUE

Né à Vignec (Hautes-Pyrénées), le 3 Avril 1921

Examinateurs de la Thèse :

MM. SIGALAS, professeur ..... *Président*
FONTAN, professeur .....
TAYEAU, agrégé ..... *Juges*
MAYER, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1949

BARTHE (Charles-Albert-Louis)

Recherches expérimentales sur l'histopathologie de l'anaphylaxie locale. Contribution à l'étude du mécanisme de production de l'éosinophilie tissulaire. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1949. In-8°, 54 p., pl.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1948-1949. N° 72.)

BARTHE (Charles-Albert-Louis)

Recherches expérimentales sur l'histopathologie de l'anaphylaxie locale. Contribution à l'étude du mécanisme de production de l'éosinophilie tissulaire. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1949. In-8°, 54 p., pl.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1948-1949. N° 72.)

BARTHE (Charles-Albert-Louis)

Recherches expérimentales sur l'histopathologie de l'anaphylaxie locale. Contribution à l'étude du mécanisme de production de l'éosinophilie tissulaire. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1949. In-8°, 54 p., pl.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1948-1949. N° 72.)

BARTHE (Charles-Albert-Louis)

Recherches expérimentales sur l'histopathologie de l'anaphylaxie locale. Contribution à l'étude du mécanisme de production de l'éosinophilie tissulaire. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1949. In-8°, 54 p., pl.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1948-1949. N° 72.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536518_0098

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1948-1949 — N° 72

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'HISTOPATHOLOGIE DE L'ANAPHYLAXIE LOCALE.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU MÉCANISME DE PRODUCTION DE L'ÉOSINOPHILIE TISSULAIRE

Travail effectué au Laboratoire de Zoologie et Parasitologie
(Professeur R. SIGALAS)
et au Laboratoire d'Anatomie Générale et Histologie
(Professeur G. DUBREUIL)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 29 Avril 1949

PAR

Charles-Albert-Louis BARTHE

DIPLÔMÉ DE MÉDECINE DU TRAVAIL
DIPLÔMÉ DE MÉDECINE COLONIALE
DIPLÔMÉ D'HYGIÈNE
DIPLÔMÉ DE MÉDECINE AÉRONAUTIQUE
BREVETÉ DE LA MARINE MARCHANDE
DIPLÔMÉ D'ÉTUDES SUPÉRIEURES MÉDICALES D'ÉDUCATION PHYSIQUE

Né à Vignec (Hautes-Pyrénées), le 3 Avril 1921

Examinateurs de la Thèse

MM. SIGALAS, professeur.....	*Président*
FONTAN, professeur.....	*Juges*
TAYEAU, agrégé	
MAYER, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1949

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. PORTMANN — ASSESSEUR : M. CHELLE

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ / CREYX
Clinique chirurgicale et gynécologique	MASSÉ
Clinique chirurgicale	PAPIN
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	VILLEMIN
Clinique d'anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL
Hygiène et tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	CHELLE
Botanique et matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN

	MM.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Médecine expérimentale	AUBERTIN
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD

PROFESSEURS SANS CHAIRE : MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), MESNARD (Pharmacie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Physiologie	N...
Médecine générale	BROUSTET / SARIC / DUBARRY / J. TRAISSAC / BERGOUIGNAN
Chirurgie générale	N... / MAGENDIE / POUYANNE / LAUMONIER / CHAVANNAZ

	MM.
Obstétrique	MAHON
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Chimie médicale	TAYEAU
Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	N...
Histoire naturelle médicale et parasitologie	N...
Histologie	MAYER
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD

MAITRE DE CONFÉRENCES :

Physique pharmaceutique ..... M. BLANQUET.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MAGENDIE
Accouchements	N...
Puériculture	PÉRY
Zoologie et parasitologie	N...
Urologie	N...
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI
Ophtalmologie	N...
Anatomie	RIGAUD

	MM.
Chimie minérale	N...
Pharmacie galénique	MESNARD
Bactériologie	MOUREAU
Physiologie	Mlle ROUGIER
Chimie biologique	NEUZIL
Parasitologie et biologie appliquées	PAUTRIZEL
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

Leur vie, toute de travail et de dévouement, m'est un exemple. Qu'ils trouvent ici la bien faible expression de ma reconnaissance et de mon affection.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SIGALAS

PROFESSEUR DE ZOOLOGIE ET PARASITOLOGIE

DIRECTEUR HONORAIRE DE LA STATION BIOLOGIQUE D'ARCACHON

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

AVANT-PROPOS

Il nous est particulièrement agréable de pouvoir exprimer ici notre respectueuse reconnaissance à tous ceux qui nous ont aidé dans notre travail, nos Maîtres et nos amis.

M. le Professeur Sigalas sut, bien avant nous, discerner les dispositions qui nous poussaient vers les études médicales, il nous encouragea à commencer notre médecine, alors que nous hésitions sur le choix d'une carrière.

Dans son Laboratoire toujours accueillant, où règne cette ambiance si propice de chaude sympathie dans le travail, nous avons eu la chance de recevoir de notre ami le Docteur Raymond Pautrizel, chargé de cours, des conseils et des encouragements dont nous lui sommes profondément reconnaissant. Avec son entrain, sa méthode personnelle de travail et sa complaisance jamais en défaut, il nous a guidé et aidé dans des recherches biologiques particulières auxquelles nos études purement médicales ne nous avaient pas préparé.

Que les Membres de notre Jury de thèse voient ici l'expression de notre gratitude. L'amabilité de M. le Professeur agrégé Mayer nous a permis de mener à bien la partie histologique de notre travail, nous lui en sommes très reconnaissant.

M. le Professeur agrégé Tayeau nous a toujours témoigné la plus grande sympathie, et nous avons bénéficié auprès de lui de conseils éclairés et de judicieuses critiques, notre gratitude lui a toujours été acquise.

Les liens de parenté qui nous unissent à M. le Professeur

Fontan, et l'intérêt qu'il a bien voulu nous porter souvent au cours de nos études, nous ont permis de lui demander de nous faire l'honneur de siéger dans notre Jury, nous l'en remercions vivement.

Notre Maître, M. le Professeur Sigalas, a particulièrement droit à toute notre reconnaissance, nous avons trouvé sans cesse auprès de lui conseils, aide, encouragement toujours empreints d'une affectueuse sollicitude. Sa grande expérience, qu'il sait si bien mettre à la portée des jeunes, nous a bien souvent aidé au cours de nos études.

Nous avons été très sensible à la confiance qu'il nous a témoignée dès le premier jour, et à l'honneur qu'il nous fait aujourd'hui en acceptant la présidence de notre thèse.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'HISTOPATHOLOGIE DE L'ANAPHYLAXIE LOCALE.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU MÉCANISME DE PRODUCTION DE L'ÉOSINOPHILIE TISSULAIRE

INTRODUCTION

La présence de cellules éosinophiles dans les tissus se rencontre au cours d'affections diverses et en particulier dans le cas d'helminthiases tissulaires.

Cette apparition au niveau des tissus parasités d'un nombre élevé de ces cellules coïncide avec une augmentation du taux de l'éosinophilie sanguine.

On a beaucoup discuté sur l'origine de ces cellules éosinophiles qui englobent en quelque sorte les helminthes implantés dans les tissus.

Si pour les uns la présence de ces cellules particulières dans la zone voisine du parasite serait due tout simplement à la libération par le parasite de substances « éosinotactiques » [85], pour d'autres, les phénomènes anaphylactiques qui résultent de l'état parasitaire seraient surtout responsables de cette élaboration exagérée et de l'accumulation anormale de cellules éosinophiles.

Récemment encore, Pautrizel et Mayer [75, 76] ont apporté quelques arguments en faveur de cette dernière théorie et pensèrent que le rôle essentiel était surtout joué par des manifestations anaphylactiques.

Nous avons voulu, pour notre part, approfondir un peu

plus le mécanisme de l'établissement de l'éosinophilie locale au cours des manifestations anaphylactiques, en dehors des cas de parasitoses tissulaires, en utilisant comme agent sensibilisant une substance n'étant pas considérée comme ayant des propriétés éosinotactiques (le sérum de Cheval).

En effet, l'examen histopathologique révèle toujours, au cours de manifestations anaphylactiques locales, un infiltrat cellulaire important où l'on peut mettre en évidence de nombreuses cellules éosinophiles.

L'éosinophilie tissulaire qui apparaît au cours des helminthiases relèverait alors tout simplement du choc local *antigène-anticorps.* Nous envisagerons quelles sont les répercussions sur l'éosinophilie tissulaire de nouvelles substances antihistaminiques de synthèse qui ont la propriété pharmacodynamique de protéger remarquablement l'organisme contre les manifestations du choc anaphylactique.

Pour pouvoir pénétrer le mécanisme de l'éosinophilie tissulaire, il nous faut absolument essayer de dissocier l'apport d'éléments sanguins de la formation *in situ* des éléments cellulaires qui résultent en général du choc provoqué localement par l'injection déchaînante.

Pour agir sur l'apport d'éléments sanguins dans l'épaisseur d'un tissu, nous sommes obligés d'agir sur les vaisseaux capillaires, cette action ne pouvant que porter sur la modification de leur perméabilité en vue d'inhiber le passage des éléments figurés.

Le seul moyen, pour arriver à savoir s'il y a une formation locale de cellules éosinophiles et dans quelles conditions elle se produit, est d'essayer, par des artifices expérimentaux, de neutraliser totalement l'apport d'éléments figurés sanguins. C'est vers ce but qu'a tendu notre travail, nous rapportons ici les résultats de nos premières recherches.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE DES DIFFÉRENTES MANIFESTATIONS ANAPHYLACTIQUES

I. — ANAPHYLAXIE GÉNÉRALE

Les manifestations de l'anaphylaxie sont très vastes, elles sont traduites par toutes les perturbations qui résultent de l'administration et du mode d'administration d'une substance étrangère à l'organisme (antigène (*)) [17, 55] à un être vivant sensibilisé vis-à-vis d'elle.

L'anaphylaxie, terme consacré par l'usage, qui, éthymologiquement, veut dire « le contraire de la protection », est impropre, car la sensibilité accrue qui la caractérise n'est cependant pas contraire à l'immunité.

On doit maintenant l'envisager dans le cadre général de l'immunologie, car les mécanismes de réaction sont les mêmes et sont liés à la production des anticorps.

Les phénomènes anaphylactiques viennent compliquer

(*) On a tout d'abord donné le nom *d'anaphylactogènes* aux substances susceptibles de provoquer un état de sensibilisation quand on les injecte à des animaux
On sait aujourd'hui que tous les antigènes sont anaphylactogènes.

les réactions de défense ou d'adaptation de l'organisme vis-à-vis des éléments étrangers.

Déjà, en 1839, Magendie et, en 1894, Flexner avaient eu leur attention attirée par des réactions d'hypersensibilité, mais ce sont les recherches de Portier et Richet (1902) [77, 79] qui ont mis en évidence l'aspect le plus frappant de cette réaction de l'organisme, elles ont été le point de départ de l'étude systématique de ce nouveau phénomène.

Ces auteurs constatèrent que les extraits de tentacules d'actinies, obtenus par macération, sont doués de propriétés toxiques très manifestes.

Chez le Chien, en injection intraveineuse à la dose de 0,10 g. par kilogramme d'animal, ces extraits le tuent en deux à trois jours. Les symptômes n'apparaissent qu'au bout d'un certain temps, mais s'aggravent alors rapidement.

On trouve, à l'autopsie de l'animal, une congestion intense de tous les viscères, et surtout de l'intestin : aussi, le produit reçut-il le nom d'*Actinocongestine*.

Ces phénomènes ne sont que la traduction d'une intoxication banale. Mais, chose remarquable, chez des Chiens ayant survécu à l'injection d'une dose minime, une sensibilité extraordinaire à la substance se développe après onze à douze jours et peut se maintenir très longtemps.

L'injection intraveineuse d'une dose excessivement faible, tout à fait inoffensive pour un animal normal, peut alors, au bout de quelques secondes, provoquer des accidents extrêmement graves : vomissements, diarrhée, dyspnée, paraplégie, évoluant rapidement vers la mort.

Ces phénomènes traduisent maintenant la réaction de l'organisme sensibilisé contre la substance étrangère ou réaction dite de « choc anaphylactique ».

Fait très singulier, l'animal, lorsqu'il survit, se rétablit promptement et totalement, alors que l'animal normal, non sensibilisé, que l'on injecte pour la première fois, devient graduellement de plus en plus malade.

De nombreuses expériences ont permis de montrer que

l'état d'hypersensibilité anaphylactique était un phénomène spécifique.

Un animal sensibilisé avec une substance donnée ne fera de choc que si on lui injecte à nouveau la même substance ou un mélange la contenant, même en quantité infime.

De même qu'il existe deux sortes d'immunités, il y a lieu de distinguer deux sortes d'anaphylaxies que l'on peut obtenir suivant le mode d'expérimentation employé.

A. — Anaphylaxie active

Elle ne peut être mieux représentée que par l'expérience de Richet.

Conditions d'apparition et facteurs de la sensibilité anaphylactique. — Il n'est pas nécessaire que la substance excitante soit toxique par elle-même, les animaux peuvent être sensibilisés à la plupart des substances, l'injection préparante pouvant être sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

Une quantité minime peut suffire, mais il doit s'écouler un intervalle de deux semaines avant que le maximum de sensibilité apparaisse.

Le choc anaphylactique se produit chez un animal sensibilisé quand l'antigène vient brusquement au contact des tissus sensibilisés. C'est pourquoi une injection dans la circulation sanguine est plus active. Si la dose d'antigène introduite lors de l'injection déchaînante ne tue pas, l'animal est réfractaire au choc (par cet antigène) pendant une courte période : c'est l'*antianaphylaxie* ou *tachyphylaxie.*

On admet que cette période réfractaire est en relation avec le fléchissement brusque du taux d'anticorps qui a eu lieu au cours du choc anaphylactique [63].

L'animal peut d'ailleurs être désensibilisé par introduction lente de l'antigène ou par de petites doses successives (méthode clinique de désensibilisation spécifique de Besredka).

Ce procédé consiste à saturer les affinités de l'anticorps

en le mettant en présence de doses fractionnées et répétées de l'antigène correspondant.

La neutralisation des anticorps par l'antigène s'effectuera ainsi de façon lente et graduelle, condition non compatible avec la production d'un choc violent.

Depuis les travaux de SELYE [82] sur le *syndrome général d'adaptation*, on peut admettre que l'injection d'infradoses, suivant la technique de BESREDKA, agit comme *stimulus d'alarme*.

Les symptômes cliniques du choc anaphylactique varient avec les différentes espèces animales :

— chez le Cobaye, apparaissent d'abord des signes de difficulté respiratoire, puis de la cyanose des pattes et du museau, défécation, émission urinaire, chute thermique;

— chez le Lapin, l'appareil circulatoire est le premier touché, traduisant son atteinte par un effondrement tensionnel;

— pour le Chien, l'organe de choc est le foie.

Il se produit, en général, des contractions plus ou moins violentes des muscles lisses et des variations de la perméabilité capillaire. C'est ainsi que le choc anaphylactique mortel du Cobaye serait dû à la contraction des muscles lisses bronchiques, tandis que chez le Lapin ce sont ceux du système artériel pulmonaire qui sont contractés.

Le mécanisme de l'anaphylaxie est lié à la combinaison *antigène-anticorps* qui a pour conséquence une action toxique.

Parmi les conditions de production du choc anaphylactique, il convient de signaler la nécessité d'un certain rapport entre la dose d'anticorps présents dans l'organisme et la quantité d'antigène que l'injection déchaînante y introduit. On a constaté que, si l'anticorps est abondant, la proportion d'antigène mise en œuvre doit être corrélativement assez élevée.

B. — Anaphylaxie passive

Comme l'immunité passive, l'anaphylaxie passive peut être conférée à un animal neuf d'espèce donnée par le sérum d'un animal sensibilisé d'espèce différente.

Les animaux qui, tel le Lapin, conviennent bien à la production d'anticorps, fournissent des sérums fortement sensibilisants.

Par exemple, il suffit souvent d'injecter sous la peau ou dans la cavité péritonéale d'un Cobaye 0,5 cm³ de sérum de Lapin immunisé contre le sérum de Mouton, pour que l'injection intraveineuse de 0,1 cm³ de sérum de Mouton détermine chez ce Cobaye un choc anaphylactique mortel (Doerr et Russ) [37].

L'anaphylaxie passive est spécifique comme l'est l'anticorps qui l'engendre, c'est pourquoi les expériences d'anaphylaxie peuvent utilement contribuer à l'étude de la spécificité des anticorps. L'anaphylaxie passive est susceptible de fournir des résultats expérimentaux beaucoup plus comparables entre eux que ceux que l'on obtient quand on a recours à l'anaphylaxie active. Elle permet, en effet, d'éliminer les facteurs personnels qui interviennent au cours de l'élaboration des anticorps, après l'injection sensibilisante (*) puisque la méthode consiste à introduire une quantité connue d'anticorps.

C'est par ce procédé plus précis de l'étude de l'anaphylaxie que, récemment, Kabat et Landow [56] ont établi les rapports qui doivent exister entre la dose d'antigène introduite lors de l'injection déchaînante et le taux des anticorps qui imprègnent l'organisme sensibilisé.

(*) De nombreux travaux récents (White, Dougherty, Chase [86, 39]) ont permis de préciser le lieu de production des anticorps : les lymphocytes pour ces auteurs.

Pour Bjorneboe, Gormen, Lundquist [7] et Fagraeus [46] ce seraient les plasmocytes.

On a pu mettre en évidence [86, 39, 87, 40, 41] les mécanismes humoraux qui interviennent dans la libération des anticorps.

Nombreux et complexes sont les facteurs qui influent et sur l'élaboration et sur la libération des globulines anticorps (stimuli d'alarme de Selye [82]).

Il se peut que seule une petite proportion de l'antigène injecté se combine à l'anticorps, car pour avoir un choc fatal il faut une dose d'antigène environ cinquante fois supérieure à celle qu'il faudrait pour précipiter *in vitro* une quantité d'anticorps égale à celle qui a servi à sensibiliser passivement l'animal. Dans quelques cas, il est même possible d'obtenir une « anaphylaxie passive inverse » en injectant l'immunsérum de quatre à vingt-quatre heures après une injection intraveineuse ou intrapéritonéale d'antigène.

Pour déclencher le choc, dans ce cas, il faut injecter une dose d'anticorps plusieurs fois supérieure à celle qu'il faudrait pour neutraliser l'antigène introduit préalablement.

II. — ANAPHYLAXIE LOCALE

C'est le phénomène d'Arthus. L'injection sous-cutanée d'un antigène tel le sérum de Cheval, bien tolérée par un animal normal, détermine chez l'animal sensibilisé une vive réaction qui, le plus souvent, se traduira par une infiltration œdémateuse locale du tissu cutané. Toutes les régions ne sont pas susceptibles de manifester ce phénomène avec la même intensité. Il n'existe pas toujours aussi un parallélisme entre l'aptitude des animaux à manifester le phénomène d'Arthus et la teneur de leur sérum en précipitines (Carlinfanti et Dorfles [21]). Mais on sait que tous les animaux ne se prêtent pas également aux expériences d'anaphylaxie.

Le phénomène d'Arthus, traduction locale de l'anaphylaxie, est, lui aussi, spécifique, seul pourra le produire l'antigène vis-à-vis duquel l'animal a été sensibilisé.

III. — ANAPHYLAXIE *IN VITRO*

Elle est mise principalement en évidence par le phénomène de Schultz-Dale.

C'est en 1910 que Schultz [83] montra que des fragments d'intestin grêle ou d'utérus, provenant de Cobayes normaux, que l'on plonge dans du liquide de Ringer tiède et convenablement aéré, se contractent lorsqu'on additionne celui-ci de sérum étranger.

Mais cette contraction est beaucoup plus forte si l'animal qui fournit le matériel en expérience est sensibilisé vis-à-vis du sérum employé.

Ces travaux furent repris et complétés, deux ans plus tard, par Dale [22]. Les expériences donnent le même résultat lorsque l'animal, au lieu d'être activement sensibilisé, l'est passivement par injection d'immunsérum correspondant à l'antigène employé.

Lorsque le Cobaye est sensibilisé vis-à-vis de plusieurs antigènes, tels que le sérum de Cheval, le sérum de Mouton et l'ovalbumine, on peut obtenir la contraction typique en employant l'une ou l'autre de ces substances.

On peut aussi mettre en évidence l'anaphylaxie *in vitro* par le broncho-spasme. Le spasme de la musculature lisse des bronchioles, si caractéristique du choc chez le Cobaye, peut s'observer aussi lorsqu'on opère sur le poumon isolé d'un animal sensibilisé, l'organe étant irrigué au liquide de Ringer additionné de l'antigène sensibilisant.

Ayant passé en revue très rapidement et brièvement la physiopathologie des différentes manifestations anaphylactiques, il est nécessaire d'envisager à présent le problème de l'anaphylaxie locale sous ses aspects histopathologiques.

CHAPITRE II

ÉTUDE HISTOPATHOLOGIQUE DE L'ANAPHYLAXIE LOCALE

I. — LE PHÉNOMÈNE D'ARTHUS

De même que l'expérience de Richet a constitué la base de l'étude de l'anaphylaxie générale, les phénomènes cutanés obtenus par Arthus et Breton [1] ont été la première traduction expérimentale de l'anaphylaxie locale.

Arthus injectait tous les six jours 5 cm^3 de sérum de Cheval à un Lapin, injection sous-cutanée dans la région abdominale. Les premières injections se résorbaient normalement, puis une infiltration subsistait quelques jours, d'abord molle puis indurée, elle prenait ensuite l'aspect d'une masse caséiforme blanche et aseptique.

A la septième injection, la peau de l'animal rougissait, se desséchait et formait une escarre dont l'élimination longue laissait une plaie anfractueuse et profonde, cicatrisant mal.

Ainsi qu'on le voit, c'est une étude surtout macroscopique qui a été faite à ce moment-là.

Il faut attendre Gerlach [47] et Opie [68] pour en avoir un tableau histopathologique détaillé.

Le phénomène d'Arthus présente la forme la plus frappante des lésions histologiques observées au cours de l'anaphylaxie locale. Dans les premières heures d'évolution de la réaction on note en particulier :

1° Un gonflement fibrinoïde des fibres conjonctives, gonflement intense dans la zone centrale, peu marqué à la périphérie;

2° Un œdème précoce, fibrineux, abondant, dissociant les fibres conjonctives;

3° Des altérations vasculaires intenses, au centre de la lésion, vaisseaux aplatis, nécrose des capillaires entraînant la formation de plages d'infiltrat hémorragique; les artérioles montrent une tuméfaction de leur endothélium et une « dégénérescence fibrinoïde » de leur tunique moyenne;

4° Des réactions cellulaires : un infiltrat, surtout périvasculaire, constitué au début par des éléments polynucléés neutrophiles et éosinophiles, prenant vers la sixième heure une prédominance monocytaire, en particulier lymphocytes et histiocytes [59].

Pour Schlecht et Schwenker [81], les polynucléaires neutrophiles seraient altérés et présenteraient souvent des noyaux pycnotiques; par contre, les éléments éosinophiles seraient constamment en bon état.

Si la réaction est très forte, on peut arriver à la production tardive d'une ulcération.

Ultérieurement, au bout de dix à quinze jours, on note la formation d'un tissu conjonctif jeune, fibroblastique, à structure dense, à fibroblastes très nombreux, qui comblera l'ulcération produite. Les couches profondes du derme et l'hypoderme sont envahis par une zone de réaction histiocytaire du type épithélioïde, zone cellulaire interrompue au niveau du foyer principal de la lésion par le tissu conjonctif cicatriciel déjà cité.

Ces cellules épithélioïdes sont volumineuses et très polymorphes, elles tendent à constituer des syncitiums multinucléés et de véritables cellules géantes souvent du type Langhans [60].

Il est très intéressant de constater qu'un tissu contenant des cellules géantes n'est nullement l'apanage des réactions tuberculiniques puisqu'il a été provoqué par une simple injection de sérum de Cheval; ce serait simplement un mode particulier de réaction de la peau consécutive aux lésions inflammatoires aiguës et étendues [61].

II. — MÉCANISME DE L'ANAPHYLAXIE LOCALE

Les manifestations histologiques de l'anaphylaxie traduisent la réaction locale provoquée par un apport brusque et localisé d'antigène dans un organisme préalablement sensibilisé contre cet antigène.

Les anticorps, substances de défense sécrétées par l'organisme, existent dans le sang circulant, mais sont aussi fixés en partie sur les autres cellules.

L'expérience de Gerlach, isolant une oreille de Lapin et la maintenant en survie par irrigation de liquide physiologique, a permis à cet auteur de provoquer un choc anaphylactique local chez cet animal sensibilisé, en l'absence des anticorps sanguins, grâce aux anticorps fixés sur les cellules.

Pour Doerr [36], ces anticorps prédomineraient dans les histiocytes et les cellules endothéliales et adventielles des vaisseaux.

Bordet [16] rendrait indispensable l'association de l'alexine au complexe *antigène-anticorps* dans la genèse des lésions anaphylactiques locales.

L'intensité du phénomène anaphylactique local serait proportionnée au taux des anticorps sanguins, comme l'ont mis en évidence Cannon et Marshall [19].

Ceci ne semble pas étonnant, un rapport devant nécessairement exister entre le taux des anticorps circulants et celui des anticorps tissulaires.

Ce serait, pour Nolf et Adant [65], une irritation des endothélia par le complexe *antigène-anticorps* en présence d'alexine, qui entraînerait la mise en liberté par les cellules endothéliales d'une certaine quantité d'histamine (ou de choline cellulaire sous forme d'acétyl-choline pour Danielopolu [23]).

L'application locale d'un antigène entraîne des phénomènes immédiats de stase vasculaire localisée et d'œdème, une barrière leucocytaire tend à encapsuler le foyer. Ces

éléments cellulaires sont en majorité des polynucléaires neutrophiles chez l'animal neuf, des polynucléaires éosinophiles chez l'animal préalablement sensibilisé (Derobert [35]). Pour Roulet [*in* 35], plus la sensibilisation est poussée, plus la proportion des formes monocytaires augmente.

III. — LES CELLULES ÉOSINOPHILES

Parmi les éléments cellulaires constituants de l'infiltrat dans le phénomène d'Arthus, de nombreux auteurs, en particulier Schlecht et Schwenker [81], ont signalé une forte prédominance des éléments à granulations éosinophiles.

Il est nécessaire de rappeler ici brièvement les caractéristiques morphologiques des cellules éosinophiles, cellules qui se montrent sous des aspects différents suivant le lieu où on les rencontre.

A. — Eosinophiles sanguins

Cellules de 12 à 15 μ, à noyau lobulé formé par deux masses rondes ou ovalaires réunies par un mince filament. Parfois, le noyau est seulement étranglé, plus rarement formé de trois lobes (Jolly [53, 54]). Le noyau est moins riche en chromatine que celui des polynucléaires neutrophiles. Le cytoplasme est chargé de granulations plus volumineuses que celles des autres polynucléaires et ayant une affinité particulière pour l'éosine.

B. — Eosinophiles tissulaires

A l'encontre des cellules du sang circulant, qui montrent une morphologie à peu près constante, les éosinophiles rencontrés dans les divers tissus de l'économie se présentent sous des aspects variables.

1° **Eléments polynucléés.** — Le noyau est colorable très fortement sans réseau chromatinien visible, parfois

multilobé et pycnotique. Les granulations sont inégales, irrégulières, se colorant fortement.

2° **Eléments binucléés.** — Peu fréquents, ils présentent une chromatine en damiers ou en rayons de roue. Les granulations sont inégales. On rencontre ces éléments en pathologie dans certaines pleurésies, granulomes, lymphadénomes, sarcomes.

3° **Eléments mononucléés.** — Ce sont, de loin, les plus fréquemment rencontrés; ils se présentent sous différents aspects rappelant des types cellulaires bien connus.

a) *Type myélocytaire.* — Cellule volumineuse à noyau unique, arrondi, très clair, et à granulations recouvrant en partie le noyau.

b) *Type lymphocytaire.* — Noyau petit, contracté et fortement colorable. Présence de nombreuses granulations.

c) *Type macrophagique.* — Cellule à aspect endothélioïde, noyau encoché ou régulier, très colorable. Granulations dispersées.

d) *Type conjonctif.* — De forme losangique ou en fuseau, noyau peu coloré. ovoïde. Le protoplasma est pâle, couvert de granulations. L'ensemble présente l'aspect d'un fibroblaste.

e) *Type plasmatique.* — Particulièrement étudié par Dubreuil et Favre [43], c'est une cellule possédant un noyau excentrique, unique, à grosses croûtelles de chromatine, rares (quatre ou cinq), en damier. Ce noyau est identique à celui des plasmazellen. Ce plasmazellen ou « plasmocyte à corps oxyphiles » (Dubreuil) est de taille irrégulière, son cytoplasme polygonal, à angles arrondis, est chargé de grosses granulations éosinophiles, parfois inégales, ou de corps fuchsinophiles (corps de Russell).

C. — Origine des granulations

Nous nous bornerons à un exposé rapide des conclusions des diverses théories sans aborder leur discussion :

Pour Ehrlich et Ranvier, les leucocytes auraient aussi une fonction glandulaire, les granulations éosinophiles étant un produit de sécrétion spécifique. Jolly en ferait des albuminoïdes de réserve.

Pour Weidenreich, les granulations seraient des produits d'assimilation, en particulier des débris d'hémoglobine phagocytés.

Pour Liebreich, les granulations seraient des sécrétions destinées à la coagulation du sang qui se transformeraient en une substance « α » génératrice, par cristallisation, des granulations éosinophiles.

Pour Derobert, « la granulation éosinophile complexe lipoprotéique peut être représentée par le complexe *antigène-anticorps*, complexe éminemment instable qui, sous l'influence de modifications de *p*H, flocule puis cristallise ».

Ces théories, pour si opposées et si inattendues qu'elles soient, reposent cependant sur des bases expérimentales nombreuses.

D. — Origine des cellules éosinophiles

Ici aussi, de nombreuses théories sont opposées, qui résument peut-être, par cela même, le peu d'éléments solides que nous possédons.

1° **Théorie médullaire.** — Pour Ehrlich, tous les éosinophiles des tissus proviennent de la moelle osseuse irritée par des substances excitatrices véhiculées par le sang circulant (Audibert [3], Aschoff [2], Biggart [5]). Cette théorie explique difficilement l'origine des formes mononucléées dont elle ferait un état de dégénérescence.

2° **Théorie sanguine.** — Pour Bonne [12], il ne serait pas besoin d'excitation médullaire, l'éosinophilie locale se constituant sur simple appel des éosinophiles sanguins, par diapédèse.

3° **Théorie histiogène.** — Elle admet la formation des éosinophiles dans les tissus, aux dépens de divers

éléments, en particulier du système réticulo-endothélial (monocytes : Aschoff, plasmocytes : Dubreuil).

Cette théorie est défendue par de nombreux auteurs, Dominici, Pappenheim, Dubreuil et Favre [44], Von Mollendorf, Sabrazès.

a) *Formation à partir des polynucléaires neutrophiles.* — Cantacuzène [20] signale, après injection de bacilles de Koch dégraissés et lavés, une transformation des polynucléaires neutrophiles en éosinophiles, le cytoplasme prenant d'abord une affinité éosinophile diffuse avant la formation des granulations.

Pean et Cottard notent une tendance acidophile des polynucléaires neutrophiles du sang au cours de l'asthme. L'éosinophilie tissulaire se ferait à partir des polynucléaires neutrophiles, par modification physicochimique et cristallisation d'une substance lipo-protéique.

b) *Formation à partir des cellules endothéliales et des monocytes (histiocytes).* — Hergoz et Maximow admettent que les cellules endothéliales peuvent se transformer en granulocytes éosinophiles. Sabrazès et Léger [80] pensent à la formation des éosinophiles à partir des cellules conjonctives dans la distomatose des canaux biliaires.

Tous les auteurs sont en général d'accord pour accorder à certaines cellules du tissu conjonctif et péri-vasculaire un grand pouvoir de différenciation.

c) *Formation à partir des lymphocytes.* — Dominici admet la formation d'éosinophiles à partir de lymphocytes dont le noyau prend la forme arrondie ou bilobée, et la démontre sur l'épiploon du Lapin [38]. Weidenreich et Pappenheim confirment le phénomène.

d) *Formation à partir des plasmazellen.* — Pour Dubreuil et Favre [44], les éosinophiles tissulaires dérivent des plasmazellen.

Downey et Howard [*in* 35] auraient observé des formes de passage.

4° **Théorie mixte.** — La théorie médullaire explique

difficilement l'origine des formes mononucléées dont elle ferait un état de dégénérescence.

D'autre part, on trouve des granulations éosinophiles dans des cellules ne paraissant jamais dans le sang circulant et n'ayant pas de caractère macrophagique leur permettant d'inclure des granulations dans leur cytoplasma (cellules épithélioïdes, cellules fibrocytaires).

C'est pourquoi il semble qu'il soit préférable d'admettre une théorie plus large et une production des éosinophiles s'effectuant à la fois dans la moelle osseuse et dans les tissus :

a) Les formes polynucléées traduisant la réponse médullaire à l'introduction de substance toxique (Schlecht, Schwenker, Photakis) ;

b) Les formes mononucléées provenant, soit de monocytes, soit de cellules du tissu conjonctif ou péri-vasculaire ayant gardé leur potentialité évolutive propre au système réticulo-endothélial.

Pour Ferrata [*in* 35], les éosinophiles mononucléés ont une origine locale par modification des histiocytes, et les éosinophiles polynucléés sont de provenance sanguine.

La rencontre de figures de mitose dans les éosinophiles tissulaires serait en faveur d'une genèse histiocytaire, pour Sansonow et Sabrazès. Cette hypothèse de la transformation des cellules mésenchymateuses fixes histiocytaires a été aussi récemment défendue par de Biaso [4].

A la lumière de toutes ces différentes théories, il était intéressant d'essayer de dissocier, au cours de l'éosinophilie de l'anaphylaxie tissulaire, la part qui revient à l'apport cellulaire sanguin et à la genèse, à partir d'éléments locaux. C'est à cela que nous nous sommes attaché dans notre expérimentation.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUES UTILISÉES ET ESSAIS PRÉLIMINAIRES

Le mécanisme de production du phénomène d'Arthus est fort complexe. De nombreux procédés ont été utilisés pour tenter d'inhiber ou d'atténuer le choc anaphylactique.

L'hypothermie ou l'hyperthermie provoquée aurait une action antianaphylactique [64, 69] ; il en est de même pour de nombreuses substances : l'acide ascorbique [71], les sécrétions hormonales [73, 45], les anesthésiques généraux volatils [71].

L'action du système vago-sympathique et ses déséquilibres provoqués sont assez curieux : le sulfate neutre d'atropine vagolytique [72], le tartrate d'ergotamine sympathicolytique [88], l'adrénaline, l'éphédrine sympathicomimétiques possèdent des propriétés antianaphylactiques. Le mécanisme d'action en est fort obscur et soumis, comme on le voit, à des influences très variées.

On agit d'une façon plus ou moins spécifique sur des

éléments histopathologiques dont l'ensemble constitue la réaction anatomopathologique du choc local.

Nous avons fait appel à des substances antihistaminiques de synthèse, et au complexe glucido-lipido-polypeptidique de bactéries Gram négatif, pour essayer d'apporter une contribution à l'étude du phénomène d'Arthus, et en particulier de la genèse des éléments éosinophiles qui entrent dans la constitution de l'infiltrat chez les Cobayes sensibilisés vis-à-vis du sérum de Cheval.

Nous avons rejeté l'expérience de Gerlach produisant un phénomène d'Arthus chez des animaux sensibilisés dont les polynucléaires ont été préalablement détruits par le benzol [48, 49], et les expériences pratiquées sur des oreilles isolées de Lapins, car aussi rigoureuse que soit la technique employée, on n'est pas sûr de supprimer complètement la circulation sanguine.

Cependant, ces divers travaux avaient déjà permis de mettre en évidence que l'infiltrat était constitué de cellules venant du sang et de cellules formées localement.

PRODUCTION DU PHÉNOMÈNE D'ARTHUS CHEZ LE COBAYE SENSIBILISÉ PASSIVEMENT

Nous avons choisi le Cobaye pour nos expériences, comme étant relativement facile à se procurer et réagissant bien et de façon constante aux phénomènes de choc anaphylactique.

Leur sensibilisation pouvait être établie de façon active ou passive. Nous avons rejeté la méthode de sensibilisation active, car les animaux ont une réaction imprévisible, plus ou moins intense à l'injection préparante, et il est difficile de connaître le degré de sensibilisation de l'animal avant de déclencher le choc : un dosage de ses anticorps est obligatoirement incomplet, car ils sont en partie fixés sur tous les tissus de l'organisme.

De nombreux animaux meurent aussi pendant la période de préparation, le Cobaye étant très sensible à la maladie

sérique. La méthode de sensibilisation passive utilisée est bien préférable, car elle fournit des résultats plus comparables; le Cobaye résiste bien, et il est facile de connaître la quantité d'anticorps injectée par le dosage de ces anticorps dans l'immunsérum de Lapin anti-Cheval que l'on utilise pour la préparation de l'animal d'expérience.

La méthode de sensibilisation passive utilisée nous permettra d'éliminer aussi la poussée d'éosinophilie sanguine qui se produit au cours de la sensibilisation active de l'animal. Ce phénomène, susceptible de fausser les résultats expérimentaux, apparaît de façon irrégulière et difficile à préciser.

A. — Immunisation du Lapin

Nous avons choisi cet animal, car il est connu comme étant un excellent producteur d'anticorps.

On prépare le Lapin par des injections, dans la veine marginale de l'oreille, de sérum de Cheval, tous les deux ou trois jours, pendant une quinzaine de jours.

Le sérum será introduit à doses croissantes. Nous avons suivi le mode d'immunisation suivant : 1/4 cm³, 1/2 cm³, 1/2 cm³, 1 cm³, 1 cm³, 2 cm³, de deux en deux jours. Au bout de la sixième injection, on laisse le Lapin au repos pendant vingt jours.

Pour augmenter encore le taux de son sérum en anticorps, on pratiquera, à ce moment-là, une injection de rappel de 5 cm³ de sérum de Cheval, toujours par voie intraveineuse. Il sera indispensable, pour éviter un choc anaphylactique mortel, d'injecter au Lapin, par voie intramusculaire, trente minutes avant le sérum, une solution d'antihistaminique de synthèse, soit 2 cm³ de « Néo-Antergan » (2.786 R P) (*), ce qui correspond à 0,04 g. de produit actif.

Il est prouvé que les antihistaminiques de synthèse ne

(*) Nous tenons à remercier ici vivement les Etablissements SPECIA pour l'amabilité avec laquelle ils nous ont facilité notre travail en nous adressant leurs produits, particulièrement le 2.786 R P et 3.277 R P.

gênent nullement l'élaboration des anticorps par un organisme sensibilisé.

B. — L'Immunsérum

Le sang sera prélevé au moment où il est le plus riche en anticorps circulants, c'est-à-dire le septième jour après l'injection de rappel.

Nous avons utilisé deux techniques :

a) *La ponction intracardiaque à la seringue.* — Elle se pratique à travers le cinquième espace intercostal gauche, à environ un demi-centimètre du bord gauche du sternum.

b) *Le prélèvement à l'oreille.* — Après section de l'artère ou de la veine marginale, on introduit l'oreille de l'animal dans le goulot d'un flacon d'Erlenmeyer en verre épais. Une tubulure latérale, adaptée à une pompe aspiratrice, permet d'établir un vide assez poussé dans l'enceinte du récipient et d'obtenir ainsi, rapidement, la quantité de sang désirée, sans faire courir à l'animal les risques évidents de la ponction intracardiaque. Ce procédé est inspiré de la méthode de Sjövall [84]. La coagulation se fait en glacière, à + 4° C. Le sérum est prélevé et filtré.

On doit s'assurer qu'il renferme des anticorps par le *procédé de l'anneau* (*), anticorps que l'on titrera ensuite par la méthode de Déan et Webb [24] (**), afin de savoir la quantité que l'on injectera au Cobaye.

(*) *Procédé de l'anneau.* — On introduit dans un tube à hémolyse du sérum de Lapin à examiner, et on dépose doucement au-dessus, avec une pipette, du sérum de Cheval dilué au 1/100e dans du liquide physiologique. Au bout d'un temps variable dépendant de l'avidité des anticorps du sérum de Lapin, on voit se former un anneau opalescent de floculation à la limite de séparation des deux milieux.

(**) *Méthode de Dean et Webb.* — Cette méthode consiste à ajouter, dans une série de tubes à hémolyse, des quantités variables d'antigène à des quantités constantes d'immunsérum. On note l'apparition de floculats en fonction du temps. Dans le mélange où la floculation est la plus précoce, le rapport de la dilution de l'antigène à celle de l'immunsérum est constant pour un système donné. Dean et Webb appellent ce rapport le « point de proportions optima ». A ce point, la totalité de l'anticorps est précipitée.

Si donc on connaît la quantité d'antigène de ce mélange et le rapport de l'antigène à l'immunsérum au point de proportions optima, on peut facilement calculer la quantité d'anticorps contenus dans un volume donné d'immunsérum.

Le sérum que nous avons utilisé était un mélange du sérum de plusieurs Lapins immunisés et renfermant beaucoup d'anticorps. La rapidité d'apparition du floculat dans la « zone d'équivalence » permettait de se rendre compte que l'on avait affaire à des anticorps assez avides.

C. — Sensibilisation des Cobayes

Les Cobayes reçoivent, par voie intrapéritonéale, une injection unique d'immunsérum de Lapin anti-Cheval, à raison de 4 cm^3 par kilogramme d'animal. Tous les auteurs travaillant sur ces animaux sont d'accord pour constater que l'on obtient un résultat optimum quarante-huit heures après cette injection.

D. — Déclenchement du choc anaphylactique local

On prépare l'animal quarante-huit heures après l'injection sensibilisante.

On coupe à ras, avec des ciseaux, les poils de la région lombaire, en prenant soin de ne pas irriter la peau. C'est pourquoi l'usage de pâtes et liquides dépilatoires ou de rasoir a été rejeté; toute irritation cutanée amenant une réaction locale histologiquement visible.

Puis l'on injecte, par voie intradermique, 1/10^e de cm^3 du sérum de Cheval pur qui a servi à sensibiliser le Lapin et, par son intermédiaire, le Cobaye utilisé.

Cette injection sera pratiquée dans la région lombaire, afin d'avoir une réaction localisée.

On sait, en effet [33], que le degré de « perméabilité conjonctive » varie dans d'assez larges limites chez le Cobaye, suivant la région cutanée, la zone lombaire laissant beaucoup moins vite diffuser les colorants que la peau abdominale.

La nature chimique de certains « facteurs de diffusion » a été précisée. D'après Meyer (K.), ce serait un enzyme, « l'hyaluronidase ». Pour Chain et Duthie (1939), cet enzyme augmenterait la perméabilité du tissu conjonctif

en hydrolysant un des constitants de ce tissu, l'acide hyaluronique.

La substance fondamentale étant en quelque sorte fluidifiée par ce mécanisme, le produit injecté diffuse rapidement et la zone réactionnelle sera plus étendue et moins nette.

a) *Technique histologique*

Environ deux heures après l'injection intradermique, l'animal est sacrifié; une injection sous-cutanée de mélange fixateur « ZENKER - formol » est faite immédiatement au niveau de la zone à prélever pour fixer les éléments et éviter des transformations *post - mortem* susceptibles de se produire. La peau est alors soigneusement rasée, prélevée au bistouri par incisions profondes allant jusqu'à l'aponévrose des muscles lombaires, et plongée immédiatement dans un bain de liquide fixateur de ZENKER - formol ou mélange de HELLY (*). Le fragment y subit une fixation pendant sept heures, puis il est lavé abondamment à l'eau distillée et soumis à un passage dans de l'alcool à 70° auquel on ajoute un peu d'iode destiné à neutraliser le sublimé.

Après un nouveau lavage à l'eau distillée, le fragment va séjourner dans un bain d'alcool à 70°, ce qui permettra d'attendre que l'on puisse effectuer les passages classiques dans les bains d'alcool et de xylol. Puis, après inclusion dans la paraffine, on coupe et on colore les coupes à l'hématéine-éosine.

Mais cette méthode, simple et excellente pour les préparations histologiques courantes, a l'inconvénient d'être un peu surcolorante, et comme nous voulions mettre seulement en évidence les granulations éosinophiles, nous avons dû employer des méthodes particulières :

(*) Mélange de HELLY ou ZENKER - formol :

Bichromate de mercure	5 g.
Bichromate de potassium	2 g.
Sulfate de sodium	1 g.
Eau distillée	100 cm³
Formol	10 cm³

Le formol doit être parfaitement neutre [58].

1° *Méthode de Martinotti* [58]. — Elle utilise une solution extrêmement diluée d'éosine qui ne se fixera dans ces conditions que sur les corps à affinité vraiment éosinophile.

On colore les coupes à l'hémalun puis, après lavage abondant à l'eau distillée, on les laisse séjourner vingt-quatre heures dans une solution d'éosine aqueuse formée de II gouttes d'un solution d'éosine à 1 p. 100 dans 100 cm³ d'eau distillée. On procède ensuite selon la technique histologique classique.

2° *Méthode de Favre* (*). — Elle utilise une solution concentrée d'éosine aqueuse, et l'on différencie ensuite.

Après fixation du liquide de Zenker, on colore fortement à l'hématéine, puis on lave à l'eau distillée. On colore ensuite jusqu'à teinte rouge uniforme très poussée, dans une solution aqueuse d'éosine à 1 p. 250. Puis on différencie, pendant dix minutes environ, dans une solution à 2 p. 100 de bicarbonate de sodium. Après lavage à l'eau distillée, on déshydrate rapidement, on passe les préparations dans les bains de xylol et on monte au baume du Canada.

Les granulations sont très nettes, même quand les autres éléments ont perdu toute trace d'éosine. On peut, en poussant la différenciation, obtenir la décoloration complète de tous les protoplasmes leucocytaires, les grains éosinophiles restant seuls colorés, ainsi que les noyaux dont la teinte vire au violet foncé.

b) *Aspect histopathologique*

Chez les Cobayes sensibilisés par voie passive, l'injection intradermique de 1/10e de cm³ de sérum de Cheval a provoqué des lésions histologiques tout à fait identiques à celles que l'on constata dans le phénomène d'Arthus. La sensibilisation par voie passive permet donc d'obtenir un phénomène d'Arthus classique comparable à celui obtenu par voie active.

(*) Favre (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1917, **80**, 11.

Les coupes de la région cutanée réactionnelle des Cobayes montrent un derme épaissi, un œdème abondant dissociant par endroits des faisceaux conjonctifs qui sont gonflés et présentent des plages de dégénérescence fibrinoïde à aspect vitrifié. Les capillaires sont dilatés, leur endothélium est turgescent, épaissi.

On note un infiltrat cellulaire diffus, très abondant par plages qui sont souvent, mais pas toujours, centrées par des vaisseaux. Cet infiltrat est constitué en grande majorité par des polynucléaires neutrophiles. Le plus souvent à trois ou quatre lobes, un assez grand nombre montre un noyau curieux dissocié en cinq ou six éléments isolés.

Le reste de l'infiltrat est constitué par quelques éléments lymphocytaires, quelques cellules du type histiocytaire; on note, enfin, la présence de cellules à granulations éosinophiles, la plupart étant binucléées, du type du polynucléaire éosinophile du sang circulant.

c) *Conclusion*

L'injection intradermique de sérum de Cheval à des animaux sensibilisés par voie passive permet d'obtenir un choc local comportant toutes les caractéristiques du phénomène d'Arthus : épaississement du tégument, œdème, infiltrat.

CHAPITRE II

ACTION D'UN ANTIHISTAMINIQUE DE SYNTHÈSE SUR LES MANIFESTATIONS HISTOPATHOLOGIQUES DE L'ANAPHYLAXIE LOCALE.

I. — ACTION GÉNÉRALE DES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE

Il semble admis que le choc anaphylactique est provoqué par la formation brusque du complexe *antigène-anticorps;* toutefois, le mécanisme en est encore mal élucidé.

Pour Boyd [18] et Dragstedt [42], l'adsorption massive du complexe *antigène-anticorps* par les cellules de l'endothélium vasculaire amènerait ces cellules ainsi irritées à libérer de l'histamine ou une substance analogue.

En 1937, Bovet et Staub, expérimentant les propriétés de diverses substances synthétiques, découvrirent que la thymoxy-éthyl-diéthylamine (329 F) était susceptible de protéger le Cobaye contre deux à trois doses mortelles d'histamine. Depuis, des substances considérablement plus actives sont entrées dans l'arsenal thérapeutique.

Un dérivé de la thiodiphénylamine, le « Phénergan » (3.277 R P), protège le Cobaye contre environ 1.500 doses mortelles d'histamine. C'est le plus actif actuellement connu. Le mode d'action de ces substances est encore mal élucidé. Il n'y a pas d'inhibition de la genèse de l'histamine, car ils agissent même si l'histamine a été introduite toute formée dans l'organisme.

Une injection d'antihistaminique provoque une mobili-

sation de l'histamine endogène avec augmentation du taux de l'histaminémie.

Il semble que l'action de ces dérivés serait, non de dégrader l'histamine, mais de neutraliser ses effets en modifiant la réactivité des organes récepteurs.

Pour KRECEK [57], il y aurait une certaine influence neuro-inhibitrice.

Les expériences de HALPERN ont montré que l'antihistaminique n'a aucune action freinatrice sur la combinaison *antigène-anticorps in vivo* et *in vitro* [50].

Le même auteur a mis en évidence que, à la dose de 1 milligramme par kilogramme d'animal, le 3.277 R P protège le Cobaye contre une injection déchaînante de sérum de Mouton, toujours mortelle pour cet animal [51].

La contraction *in vitro* d'une anse grêle de Cobaye, suivant l'expérience de SCHULTZ-DALE, est totalement inhibée par l'addition d'une concentration de 10^{-8} de 3.277 R P au liquide de RINGER dans lequel baigne le segment intestinal [78].

Différents auteurs ont signalé qu'il était possible de supprimer ou de modifier, par les antihistaminiques de synthèse, les manifestations cutanées (intradermo-réaction, cuti-réaction) chez des individus sensibilisés [74, 6, 75].

La perméabilité des capillaires du corps ciliaire à la fluoresceine, étudiée par HALPERN [52], est augmentée notablement par l'action de l'histamine. Une injection de 3.277 R P neutralise cet effet.

La réaction de PRAUSNITZ-KÜSTNER est, elle aussi, neutralisée par les antihistaminiques de synthèse.

Rappelons les modalités de cette réaction : du sérum d'un individu sensibilisé contre un antigène donné est injecté, par voie intradermique, à un individu totalement indifférent à cet antigène. Quelques heures après, une injection intradermique d'antigène dans la région infiltrée par le sérum va produire une réaction urticarienne du genre de la triade réactionnelle de LEWIS, bien connue. C'est là une modalité de l'anaphylaxie locale.

Une seconde injection intradermique, pratiquée simultanément à un autre endroit, ne produira aucune espèce de réaction.

Citons enfin un effet intéressant de ces substances antihistaminiques : le Rat, lors de l'injection d'ovalbumine, présente une réaction œdémateuse intense qui est neutralisée par les antihistaminiques [62].

II. — TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

Les animaux étant préalablement sensibilisés, nous avons utilisé le 3.277 R P ou « Phénergan » que nous injections par voie intramusculaire, à la dose très forte de 25 milligrammes par kilogramme d'animal, environ trente minutes avant l'injection intradermique de sérum de Cheval. Les Cobayes sont sacrifiés deux heures après.

III. — ASPECT HISTOPATHOLOGIQUE

On est frappé par l'aspect dense et serré du derme et par le peu d'importance de l'œdème par comparaison avec les animaux de l'expérience précédente non protégés par les antihistaminiques.

L'infiltrat est aussi beaucoup moins important, et sa constitution est différente.

Les polynucléaires neutrophiles existent en nombre bien moindre. Des éléments polynucléés bilobés ou trilobés, à cytoplasme chargé de granulations éosinophiles, sont abondants.

On note, en outre, un assez grand nombre de cellules du type histiocytaire, à granulations éosinophiles, et de cellules du type conjonctif, fusiformes, à noyau allongé, dont le cytoplasme est aussi chargé de granulations éosinophiles.

IV. — CONCLUSION

On est frappé, dans l'ensemble, par une diminution considérable de l'œdème, une nette diminution de l'intensité et de l'étendue de l'infiltrat et par une prédominance nette des éléments cellulaires à granulations éosinophiles.

CHAPITRE III

ACTION DU COMPLEXE GLUCIDO-LIPIDO-POLYPEPTIDIQUE DE BACTÉRIES GRAM NÉGATIF DANS LES MANIFESTATIONS DU CHOC ANAPHYLACTIQUE LOCAL.

I. — NATURE DU COMPLEXE GLUCIDO-LIPIDO-POLYPEPTIDIQUE BACTÉRIEN

Les bactéries introduites dans l'organisme agissent de différentes manières.

Par leur constitution physique, elles jouent le rôle irritatif général de corps étranger; par leur constitution chimique, elles entraînent des désordres plus ou moins graves, désordres dus à des substances que l'on a appelées « toxines ».

On distingue deux grands ordres de toxines, celles qui sont produites par la bactérie, et qui iront diffuser dans l'organisme, ce sont les « exotoxines » de nature protéique, et les « endotoxines », appelées aussi « antigènes somatiques », qui sont des constituants propres des cellules bactériennes.

Boivin et Mesrobeanu [9] ont étudié la nature chimique de ces substances, et ils ont montré qu'il s'agissait d'un complexe renfermant deux constituants principaux : un composant glucidique (polyholoside) responsable de la spécificité de l'antigène, et un composant phospholipidique (lécithine). Ainsi s'explique le nom de « complexe glucido-lipidique » attribué tout d'abord à ces substances.

Seuls les germes Gram négatif sont susceptibles de fournir

un antigène ayant les propriétés que nous envisagerons plus loin.

Depuis, Morgan et Partridge ont isolé un troisième composant de nature polypeptidique qui, loin d'être fonctionnellement négligeable, comme le pensaient Boivin et Mesrobeanu, interviendrait dans les propriétés antigéniques du complexe isolé.

II. — PRÉPARATION DU COMPLEXE GLUCIDO-LIPIDO-POLYPEPTIDIQUE

Nous avons utilisé la méthode de Boivin et Mesrobeanu [10] qui permet d'isoler le complexe dans un état voisin de la pureté chimique.

Parmi les nombreux germes que l'on pouvait utiliser : bacilles typhique et para-typhiques A. B. C., bacille dysentérique, colibacilles *Pasteurellas, Brucellas,* nous avons choisi le colibacille, germe moins dangereux à manipuler et donnant rapidement des cultures abondantes sur milieu ordinaire. Nous avons ensemencé ce germe sur gélose coulée dans des boîtes de Roux à grande surface.

Au bout de vingt heures d'étuve, on prélève les colonies avec une spatule de verre et on lave ensuite la surface des plaques de gélose avec quelques centimètres cubes d'eau distillée stérilisée pour entraîner la plus grande partie des corps microbiens restants.

Le tout est recueilli dans des tubes à centrifugation. Les corps microbiens sont alors lavés au liquide physiologique, à deux ou trois reprises, pour éliminer l'exotoxine, puis mis en suspension dans de l'eau distillée à laquelle on ajoute un égal volume d'acide trichloroacétique N/2 qui les tue et permet la diffusion des constituants bactériens dans le milieu ambiant.

On laisse quelques heures en glacière, à + 4° C., et on centrifuge pour se débarrasser des corps microbiens. On obtient un liquide que l'on dialyse en sac de collodion, sous eau courante pendant quarante-huit heures.

A ce moment-là, on acidifie le contenu du sac par une trace d'acide chlorhydrique, et on dialyse à nouveau pendant vingt-quatre heures, en présence d'eau distillée, pour se débarrasser des petits ions. On recueille alors le contenu du sac, on centrifuge pour éliminer un dépôt qui peut encore exister. On ajoute au liquide surnageant 1,2 volume d'acétone pour précipiter le complexe qui est recueilli par centrifugation. Il est redissout dans de l'eau distillée. On purifie par une nouvelle précipitation à l'acétone puis à l'alcool à 95°. Le précipité est enfin recueilli par centrifugation et desséché, sous vide, en présence d'anhydride phosphorique. Au moment de l'emploi, on met en solution dans du liquide physiologique le poids de complexe désiré.

III. — PROPRIÉTÉS DU COMPLEXE GLUCIDO-LIPIDO-POLYPEPTIDIQUE DE BACTÉRIES GRAM NÉGATIF

Le complexe, injecté à dose très faible (1/1.000e à 1/100.000e de milligramme), a le pouvoir d'attirer les leucocytes, alors qu'à dose élevée (1/10e à 1 milligramme et plus), il possède des propriétés tout à fait inverses [25].

Cette inhibition du tactisme leucocytaire [8] fait jouer à cette substance un rôle pro-infectieux important.

Cependant, les phénomènes d'englobement phagocytaire ne sont gênés en rien par le complexe [26, 27]. Ce serait peut-être une modification de l'endothélium des capillaires qui rendrait toute diapédèse impossible.

La fonction phagocytaire du système réticulo-endothélial n'est touchée aucunement par l'action toxique du complexe glucido-lipido-polypeptidique [28]. Cette inhibition de la diapédèse n'est pas due à une altération leucocytaire, car, *in vitro*, les leucocytes gardent leurs propriétés phagocytaires dans une solution d'endotoxine [32].

Pour Delaunay et ses collaborateurs, une injection d'endotoxine provoque une augmentation considérable de

la résistance capillaire du Cobaye [30]. Ces mêmes auteurs mettent en évidence que le sérum d'un Cobaye intoxiqué par l'endotoxine bactérienne contient des substances susceptibles d'élever la résistance capillaire.

Ce sérum, injecté à un Cobaye neuf, provoque le phénomène. Cette substance inconnue, différente de l'endotoxine, est libérée par l'organisme au cours de la phase d'intoxication [31].

Une injection d'endotoxine typhique au Lapin provoque rapidement de la pâleur et du refroidissement de la peau de cet animal.

Cette réaction est parfois si intense que le sang ne coule pas d'une incision pratiquée dans une région où la peau est richement vascularisée. En mesurant les variations de température au moyen de couples thermo-électriques [13], on constate un refroidissement rapide de la peau, atteignant de 6° à 10° en dix minutes.

La température centrale, stable au début, décroît au bout de deux à trois heures. Les artérioles de l'oreille sont animées de contractions intenses [14]. Le nombre des leucocytes circulants est diminué, et le phénomène de diapédèse est inhibé [15].

Un blocage du système sympathique, par ablation du ganglion cervical supérieur, ne montre pas de modification.

En se fondant sur les expériences de Boivin et Mesrobeanu [11], qui montrent l'action hyperglycémiante du complexe glucido-lipido-polypeptidique, et de Dennis [34], qui observe la disparition de la substance chromaffine des glandes surrénales du Lapin après injection de ce même antigène, on inclinerait à penser que la vaso-constriction observée est la conséquence d'une libération d'adrénaline.

Mais si on compare le développement de la réaction vasculaire à la stabilité de la pression artérielle [14], il apparaît que, sous l'influence de l'endotoxine typhique, l'organisme met en jeu d'autres facteurs humoraux ou neuro-végétatifs.

Delaunay, injectant à un Cobaye une dose forte sublé-thale de complexe glucido-lipido-polypeptidique de bacille para-typhique B (1 mg. pour un animal de 400 g.), constate que l'œdème et la diapédèse sont deux phénomènes dissociables. Il constate aussi que, pendant la durée de la phase d'intoxication de l'animal, les polynucléaires ne peuvent franchir la paroi des vaisseaux [29]. Phénomène qui avait été déjà cité [32].

La lecture de ce travail nous a fait penser combien il était intéressant d'utiliser cette méthode expérimentale pour un tout autre but : en effet, recherchant à dissocier la part qui revient à la formation locale et à l'apport sanguin dans la constitution de l'infiltrat du choc anaphylactique tissulaire, il suffisait de bloquer les phénomènes de diapédèse par injection d'une forte dose de complexe chez le Cobaye sensibilisé, et de déclencher ensuite le choc local pour pouvoir apprécier les modifications cytologiques tissulaires, tout apport d'éléments figurés sanguins étant éliminé par ce procédé.

IV. — TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

Nous avons tout d'abord utilisé du complexe glucido-lipido-polypeptidique préparé à partir de cultures de bacilles para-typhiques B, selon la technique de Boivin et Mesrobeanu [10], substance qu'utilisait Delaunay [29], puis nous avons essayé les effets du complexe préparé à partir de cultures de colibacilles. Les résultats étant pratiquement identiques, nous avons préféré l'emploi du complexe glucido - lipido - polypeptidique provenant de cette espèce bactérienne, les dangers de sa préparation étant, on le conçoit, bien moindres.

On injecte, par voie intrapéritonéale, des doses variables de complexe glucido-lipido-polypeptidique de colibacille au Cobaye, environ trente minutes avant l'injection intradermique de sérum de Cheval.

Nous avons injecté respectivement, à trois Cobayes, les doses de 1 mg., 1,5 mg. et 3 mg.

V. — ASPECT HISTOPATHOLOGIQUE

Les coupes de la région cutanée réactionnelle des animaux traités par ce procédé nous montrent un derme épaissi, un œdème assez abondant, des faisceaux conjonctifs un peu gonflés avec, par endroits, des plages de dégénérescence fibrinoïde.

Les vaisseaux sont un peu épaissis, contractés, avec une couche endothéliale à cellules turgescentes.

L'infiltrat est très diminué et constitué en grande partie par des cellules à granulations éosinophiles.

On trouve de très nombreux éléments éosinophiles bilobés, quelques lymphocytes et un assez grand nombre de cellules du type histiocytaire à noyau clair et à cytoplasme chargé de granulations éosinophiles. Les polynucléaires neutrophiles sont très rares.

VI. — CONCLUSION

On est frappé par un épaississement du derme, un œdème assez abondant et le peu d'importance de l'infiltrat dont la constitution est toute différente : très nombreuses cellules à granulations éosinophiles et à noyau le plus souvent bilobé.

Il existe fort peu de polynucléaires neutrophiles, alors que l'animal non traité par le complexe glucido-lipido-polypeptidique présente une formule inverse.

Il ne semble pas qu'une dose supérieure de complexe donne des résultats plus nets.

CHAPITRE IV

MODE D'ACTION DE L'ASSOCIATION DU COMPLEXE GLUCIDO-LIPIDO-POLYPEPTIDIQUE ET DES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE SUR LES MANIFESTATIONS DU CHOC ANAPHYLACTIQUE LOCAL.

Par l'administration simultanée de ces deux substances, nous avons voulu vérifier si les résultats que nous avions obtenus séparément avec chacune d'elles se retrouvaient associés et, par une inhibition simultanée de la diapédèse et de l'œdème, laisser en quelque sorte le champ plus libre aux manifestations cytologiques locales.

I. — TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

Un lot de Cobayes, préalablement sensibilisés au sérum de Lapin anti-Cheval, reçoivent une dose de 25 mg./kg. de 3.277 R P par voie intramusculaire et, quelques instants après, des doses s'étageant respectivement de 1 à 3 mg. de complexe glucido-lipido-polypeptidique par voie intrapéritonéale. Environ trente à quarante-cinq minutes après, on déclenche le choc local par injection intradermique de sérum de Cheval.

II. — ASPECT HISTOPATHOLOGIQUE

L'examen des préparations nous montre un aspect à peu près identique, quelle que soit la dose de complexe utilisée.

Le derme est sensiblement normal, l'infiltration œdémateuse très faible. Les faisceaux conjonctifs non dissociés sont denses et serrés, les vaisseaux ont un aspect plutôt contracté avec cellules endothéliales un peu gonflées.

L'infiltrat cellulaire se présente comme un piqueté diffus peu important, il est constitué par une majorité d'éléments cellulaires à granulations éosinophiles. Une assez forte proportion est monolobée, la majorité étant cependant bilobée, plus rarement trilobée.

Nous avons relevé un assez grand nombre de cellules histiocytaires à cytoplasme chargé de granulations éosinophiles. La proportion de polynucléaires neutrophiles est très faible et comparable à celle que l'on constate dans une peau normale.

Dans la zone profonde, infra-musculaire, au-dessous des faisceaux du muscle peaucier, nous avons trouvé une grande abondance de cellules fusiformes du type conjonctif à noyau très allongé, dont le cytoplasme est chargé de granulations éosinophiles.

Ces cellules voisinent avec une proportion bien moindre de cellules du type histiocytaire à granulations éosinophiles.

III. — CONCLUSION

L'association d'un antihistaminique de synthèse et du complexe glucido-lipido-polypeptidique bactérien permet d'obtenir, au cours du choc anaphylactique local, une diminution considérable de la réaction œdémateuse et de l'infiltrat cellulaire, cet infiltrat montrant une absence presque totale de polynucléaires neutrophiles et une grande majorité de cellules à granulations éosinophiles : histiocytes, et surtout éléments à noyau bilobé du type du polynucléaire éosinophile sanguin.

Le taux minime de polynucléaires neutrophiles constitue un phénomène curieux pour un choc anaphylactique local.

CHAPITRE V

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS OBTENUS ET DISCUSSION DE CES RÉSULTATS

De la lecture des chapitres précédents et de l'aspect histopathologique des préparations effectuées, il ressort que les substances antihistaminiques nous ont surtout permis d'agir sur la perméabilité capillaire aux susbtances plasmatiques.

Cette action sur la modification de la perméabilité de l'endothélium des capillaires a déjà été constatée [6, 52, 62, 74] et comporte un mécanisme complexe encore mal élucidé, d'ordre biochimique [18, 42] ou neuro-végétatif [57].

Le complexe glucido-lipido-polypeptidique influe avec prédilection sur l'apport des éléments figurés sanguins.

Le passage des polynucléaires à travers la paroi des vaisseaux, loin d'être totalement inhibé [29, 32, 14, 15], est quand même très notablement diminué.

Cette inhibition semble porter surtout sur le passage des polynucléaires neutrophiles, une sélection indéniable étant opérée en faveur des polynucléaires éosinophiles.

Les éléments cellulaires locaux, au cours du choc anaphylactique tissulaire, montrent une capacité très nette de leur cytoplasme à se charger de granulations éosinophiles.

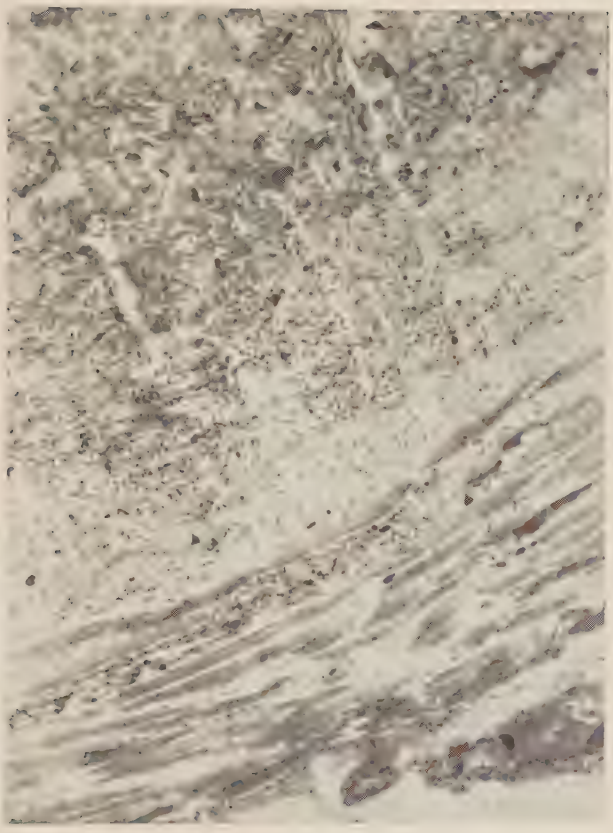
Le choc anaphylactique local n'entraîne-t-il pas la formation, dans l'organisme, d'une substance ayant un chimiotactisme spécial pour les cellules éosinophiles ?

Les polynucléaires neutrophiles sont les éléments les plus sensibles à l'action inhibitrice du complexe glucido-lipido-polypeptidique,

La présence de nombreux éléments mononucléés du type histiocytaire à granulations éosinophiles et de cellules fusiformes du type conjonctif à granulations éosinophiles, granulations élaborées sans aucun doute au moment du choc, semble être en accord avec l'hypothèse suivant laquelle le choc anaphylactique entraînerait un déséquilibre physicochimique du cytoplasme, déséquilibre traduit à la vue par la présence de granulations à affinité tinctoriale spéciale.

La question de la perméabilité cellulaire de l'endothélium des capillaires est fort obscure; en effet, sous l'action du seul complexe glucido-lipido-polypeptidique, les molécules plasmatiques passent, et les éléments figurés, comme les polynucléaires neutrophiles, sont arrêtés, alors que, dans un autre cas, sous l'action des antihistaminiques de synthèse, la diapédèse des polynucléaires est possible et les molécules plasmatiques sont arrêtées.

Il est évident que le mécanisme qui régit la perméabilité de l'endothélium des capillaires met en jeu certains facteurs encore inconnus, humoraux ou neuro-végétatifs.



MICROPHOTOGRAPHIE I

Animal sensibilisé chez lequel on déclenche un choc anaphylactique local, par injection intradermique de sérum de Cheval. (Peau de Cobaye : G. × 70.)

A noter l'importance de l'infiltrat, des plages de dégénérescence fibrinoïde à aspect vitrifié, un œdème important de la région dermique.

Microphotographie II

Animal sensibilisé chez lequel le choc local a été déclenché par injection intradermique de sérum de Cheval après injection préalable de complexe glucido-lipido-polypeptidique de bactéries Gram négatif. (Peau de Cobaye : C. × 70.)

A noter la grande diminution de l'infiltrat et la persistance de l'œdème, les fibres conjonctives sont gonflées et dissociées par le liquide d'œdème.

Microphotographie III

Animal sensibilisé chez lequel le choc local a été déclenché par injection intradermique de sérum de Cheval après injection préalable d'une forte dose d'un antihistaminique de synthèse. (Peau de Cobaye : G. × 70.)

A noter un infiltrat nettement diminué, un aspect dense et serré des faisceaux conjonctifs dermiques; l'œdème a, ici, presque totalement disparu.

MICROPHOTOGRAPHIE IV

Animal sensibilisé chez lequel le choc local a été déclenché par injection intradermique de sérum de Cheval après injection préalable d'une forte dose d'un antihistaminique de synthèse et de complexe glucido-lipido-polypeptidique de bactéries Gram négatif. (Peau de Cobaye : G. × 70.)

A noter l'aspect presque normal de la peau, infiltrat cellulaire minime et absence d'œdème.

CONCLUSIONS

1° Le choc anaphylactique local, déclenché chez un Cobaye sensibilisé par voie passive, permet d'obtenir un aspect histopathologique très comparable à celui observé chez des animaux sensibilisés par voie active (phénomène d'Arthus).

2° Les différentes manifestations histopathologiques du choc anaphylactique provoqué au niveau de la peau de Cobaye sont perturbées par l'administration de substances antihistaminiques de synthèse et de complexe glucido-lipido-polypeptidique de bactéries Gram négatif.

3° Les antihistaminiques de synthèse, bien qu'agissant principalement sur les manifestations œdémateuses, provoquent cependant une légère diminution de l'infiltrat cellulaire à polynucléaires neutrophiles.

4° Au contraire, le complexe glucido-lipido-polypeptidique de bactéries Gram négatif, sans inhiber totalement les phénomènes de diapédèse, entrave fortement l'émigration leucocytaire hors des vaisseaux et ne semble doué d'aucune action sur l'exsudation plasmatique.

5° En associant les antihistaminiques de synthèse au complexe glucido-lipido-polypeptidique, on n'arrive pas à neutraliser complètement l'apport d'éléments cellulaires sanguins; cependant, il est possible de mettre en évidence une sélection indéniable dans la diapédèse en faveur des polynucléaires éosinophiles lors du choc local, et une présence d'abondants éléments tissulaires du type histiocyte à cytoplasme chargé de granulations éosinophiles.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
L. CHELLE.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
R. SIGALAS.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 31 Mars 1949.
Le Recteur.
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arthus (M.) et Breton (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1903, **55**, 1479.
2. Aschoff (L.). — *Ergeb. inn. Med. Kinderheilk*, 1924, **26**, 1.
3. Audibert (L. - J.). — Thèse Médecine, Montpellier, 1903.
4. Biaso (B. de). — *Riv. Clin. Med.*, 1946, **46**, 341.
5. Biggart (J. H.). — *Path. and Bacter.*, 1932, **35**, 799.
6. Birkhauser (H.). — *Schweiz. Z. Tuberk.*, 1944-1945, **1**, 230.
7. Bjorneboe (M.), Gormen (H.) et Lundquist (F.). — *J. Immunol.*, 1947, **55**, 121.
8. Boivin (A.) et Delaunay (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1942, **136**, 704.
9. Boivin (A.), Mesrobeanu (I.) et Mesrobeanu (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, 307.
10. Boivin (A.), Mesrobeanu (I.) et Mesrobeanu (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, 490.
11. Boivin (A.) et Mesrobeanu (I.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 273.
12. Bonne (G.). — *Lyon Médical*, 1901, **19**, 687.
13. Boquet (P.), Bovet (D.) et Lehoult (Y.). — *C. R. Acad. Sci.*, 1947, **224**, 1671.
14. Boquet (P.), Delaunay (A.), Lehoult (Y.) et Lebrun (J.). — *Ann. Inst. Past.*, 1948, **74**, 136.
15. Boquet (P.), Delaunay (A.), Lehoult (Y.) et Lebrun (J.). — *C. R. Acad. Sci.*, 1er décembre 1947.
16. Bordet (J.). — L'immunité dans les maladies infectieuses. 1 vol. Masson, édit., Paris, 1939.
17. Boyd (W. C.). — Fundamentals of Immunology. 1 vol. Interscience, édit., New-York, 1947.
18. Boyd (W. C.). — Fundamentals of Immunology. 1 vol. Interscience, édit., New-York, 1947.
19. Cannon (P. R.) et Marshall (C. E.). — *J. of Immunol.*, 1941, **40**, 127.
20. Cantacuzène (J.). — *Ann. Inst. Past.*, 1905, **19**, 699.
21. Carlinfanti (E.) et Dorfles (A. E.). — *Soc. internaz. di microbiol. Boll. d. sez. ital.*, 1934, **6**, 147.
22. Dale (H. H.). — *J. Pharmacol.*, 1913, **4**, 167.
23. Danielopolu (D.). — *Rev. Immunol.*, 1946, **10**, 297.
24. Dean (H. R.) et Webb (R. A.). — *J. Path. Bact.*, 1926, **29**, 473.

25. Delaunay (A.) et Delaunay (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1942, **136**, 259.
26. Delaunay (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1942, **136**, 729.
27. Delaunay (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1944, **138**, 27.
28. Delaunay (A.), Sarciron (R.) et Pagès (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1944, **138**, 345.
29. Delaunay (A.) et Pagès (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1944, **138**, 432.
30. Delaunay (A.), Pagès (J.) et Cotereau (H.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1946, **140**, 456.
31. Delaunay (A.) et Pagès (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1946, **140**, 458.
32. Delaunay (A.) et Pagès (J.). — *Ann. Inst. Past.*, 1945, **71**, 431.
33. Delaunay (A.), Fasquelle (R.) et Delaunay (M.). — *Rev. Scient.*, 1947, **16**, 1007.
34. Dennis (E. W.). — *Proceed. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1939, **42**, 553.
35. Derobert (L.). — L'éosinophilie générale et locale. 1 vol. J.-B. Baillière et Fils, édit., Paris, 1942.
36. Doerr (R.). — *Ergebnisse d. Hyg. Bakteriol. Immunitätsf. u. exp. Therapie*, 1914.
37. Doerr (R.) et Russ (V. K.). — *Z. Immunitäts*, 1909, **3**, 181.
38. Dominici (H.). — *Folia Haematol.*, 1909, **8**, 97.
39. Dougherty (T. F.), Chase (J. H.) et White (A.). — *Proc. Soc. Exp. Med. Biol.*, 1944, **56**, 28.
40. Dougherty (T. F.), Chase (J. H.) et White (A.). — *Proc. Soc. Exp. Med. Biol.*, 1944, **57**, 295.
41. Dougherty (T. F.), Chase (J. H.) et White (A.). — *Proc. Soc. Exp. Med. Biol.*, 1945, **58**, 135.
42. Dragstedt (C. A.). — *Univ. Medic. School, Chicago*, 1943, **17**, 102.
43. Dubreuil (G.) et Favre (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1918, **81**, 215.
44. Dubreuil (G.) et Favre (M.). — *Arch. d'Anat. Microsc.*, 1914.
45. Estrada de la Riva (G.). — *Vida Nueva*, 1942, **50**, 1.
46. Fagraeus (A. K.). — *Nature*, 1947, **159**, 499.
47. Gerlach (F.). — *Virch. Archiv.*, 1923, **247**, 294.
48. Gerlach (F.). — *Verh. Deutsch. Path. Ges.*, 1923, **19**, 126.
49. Gerlach (F.). — *Verh. Deutsch. Path. Ges.*, 1925, **20**, 722.
50. Halpern (B. N.), Grabar (P.) et Perrin (G.). — Soc. fr. de Microb., décembre 1948.
51. Halpern (B. N.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1947, **29**, 309.
52. Halpern (B. N.), Guillaumat (L.) et Cruchaud (S.). — Soc. fr. Allerg., juin 1948.
53. Jolly (J.). — *Arch. de Méd. Expér.*, 1898, **10**, 546.
54. Jolly (J.). — *Arch. de Méd. Expér.*, 1898, **10**, 615.
55. Kabat (E. A.) et Mayer (M. M.). — Experimental Immunochemistry. C. C. Thomas, édit., Springfield, Illinois (U. S. A.).
56. Kabat (E. A.) et Landow (H.). — *J. Immunol.*, 1942, **44**, 69.
57. Krecek (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1948, **142**, 1039.

58. Langeron (M.). — Précis de Microscopie. 1 vol. Masson, édit., Paris, 1942.
59. Laporte (R.). — *Ann. Inst. Past.*, 1931, **53**, 598.
60. Laporte (R.). — *Ann. Inst. Past.*, 1931, **53**, 622.
61. Laporte (R.). — *Ann. Inst. Past.*, 1931, **53**, 623.
62. Léger (J.), Masson (G.) et Prado (J. L.). — *Rev. Canad. de Biol.*, 1947, **6**, 359.
63. Leya (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1946, **140**, 194.
64. Lucherini (L.), Cecchi (E.) et Alberini (A.). — *Progr. med., Napoli*, 1946, **2**, 355.
65. Nolf (P.) et Adant (M.). — *Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap.*, 1946, **72**, 93.
66. Opie (E. L.). — *J. of Immunol.*, 1923, **8**, 19.
67. Opie (E. L.). — *J. of Immunol.*, 1923, **8**, 59.
68. Opie (E. L.). — *J. of Immunol.*, 1924, **9**, 258.
69. Pasteur-Vallery-Radot, Mauric (G.) et Holtzer (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1942, **136**, 265.
70. Pasteur-Vallery-Radot, Mauric (G.) et Holtzer (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1942, **136**, 315.
71. Pasteur-Vallery-Radot, Mauric (G.) et Holtzer (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1942, **136**, 639.
72. Pasteur-Vallery-Radot, Mauric (G.) et Holtzer (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1943, **137**, 18.
73. Pasteur-Vallery-Radot, Mauric (G.) et Holtzer (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1943, **137**, 404.
74. Pasteur-Vallery-Radot, Mauric (G.) et Halpern (B. N.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1946, **111**, 480.
75. Pautrizel (R.) et Mayer (G.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1948, **142**, 1551 et 1552.
76. Pautrizel (R.). — Thèse Médecine, Bordeaux, 1948.
77. Portier (P.) et Richet (C.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1902, **54**, 170.
78. Reuse (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1946, **140**, 1195.
79. Richet (G.). — *L'Anaphylaxie*, Paris, 1912.
80. Sabrazès (J.), Léger (M.) et Léger (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1910, **69**, 591.
81. Schlecht (H.) et Schwenker (G.). — *Deutsch. Arch. für Klin. Med.*, 1912, **108**, 405.
82. Selye (H.). — *Ann. Endoc.*, 1946, **7**, 289.
83. Schultz (W. H.). — *J. Pharmacol.*, 1910, **2**, 221.
84. Sjövall (H.). — Acta path. et microbiol. Scandinav., 1936.
85. Weinberg (M.) et Seguin (P.). — *Ann. Inst. Past.*, 1914, **28**, 470.
86. White (A.) et Dougherty (T. F.). — *Proc. Soc. Exp. Med. Biol.*, 1944, **56**, 26.
87. White (A.) et Dougherty (T. F.). — *Endocrinol.*, 1945, **36**, 207.
88. White (A. C.). — *Quart. J. Pharm. and Pharmacol.*, 1944, **17**, 95.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 7

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — ETUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE DES DIFFÉRENTES MANIFESTATIONS ANAPHYLACTIQUES 9

I. — Anaphylaxie générale 9
a) Anaphylaxie active 11
b) Anaphylaxie passive 13

II. — Anaphylaxie locale 14

III. — Anaphylaxie *in vitro* 14

CHAPITRE II. — ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE DE L'ANAPHYLAXIE LOCALE 16

I. — Le phénomène d'ARTHUS 16

II. — Mécanisme de l'anaphylaxie locale 18

III. — Les cellules éosinophiles 19
a) Eosinophiles sanguins 19
b) Eosinophiles tissulaires 19
c) Origine des granulations 20
d) Origine des cellules éosinophiles 21

DEUXIÈME PARTIE

Recherches expérimentales.

CHAPITRE PREMIER. — TECHNIQUES UTILISÉES ET ESSAIS PRÉLIMINAIRES 25

Production du phénomène d'ARTHUS chez le Cobaye sensibilisé passivement 26

a) Immunisation du Lapin 27
b) L'immunsérum 28
c) Sensibilisation du Cobaye 29
d) Déclenchement du choc anaphylactique local 29

Pages

CHAPITRE II. — ACTION D'UN ANTIHISTAMINIQUE DE SYNTHÈSE SUR LES MANIFESTATIONS HISTOPATHOLOGIQUES DE L'ANAPHYLAXIE LOCALE 33

I. — Action générale des antihistaminiques de synthèse. 33

II. — Technique expérimentale 35

III. — Aspect histopathologique 35

IV. — Conclusion 35

CHAPITRE III. — ACTION DU COMPLEXE GLUCIDO-LIPIDO-POLYPEPTIDIQUE DE BACTÉRIES GRAM NÉGATIF DANS LES MANIFESTATIONS DU CHOC ANAPHYLACTIQUE LOCAL 36

I. — Nature du complexe glucido-lipido-polypeptidique bactérien 36

II. — Préparation du complexe glucido-lipido-polypeptidique 37

III. — Propriétés du complexe glucido-lipido-polypeptidique 38

IV. — Technique expérimentale 40

V. — Aspect histopathologique 41

VI. — Conclusion 41

CHAPITRE IV. — MODE D'ACTION DE L'ASSOCIATION DU COMPLEXE GLUCIDO-LIPIDO-POLYPEPTIDIQUE ET DES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE SUR LES MANIFESTATIONS DU CHOC ANAPHYLACTIQUE LOCAL 42

I. — Technique expérimentale 42

II. — Aspect histopathologique 42

III. — Conclusion 43

CHAPITRE V — INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS OBTENUS ET DISCUSSION DE CES RÉSULTATS 44

CONCLUSIONS GÉNÉRALES 47

BIBLIOGRAPHIE 49

Bordeaux. — Imp. E. DROUILLARD, place de la Victoire, 3.